



TITLE:

Studies on the molecular mechanisms
underlying the anti-obesity effect of green
algal siphonaxanthin(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Li, Zhuosi

CITATION:

Li, Zhuosi. Studies on the molecular mechanisms underlying the anti-obesity effect of green algal siphonaxanthin. 京都大学, 2015, 博士(農学)

ISSUE DATE:

2015-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19039>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により本文は2020-06-01に公開

(続紙 1)

京都大学	博士（農学）	氏名	李卓思
論文題目	Studies on the molecular mechanisms underlying the anti-obesity effect of green algal siphonaxanthin (緑藻シフォナキサンチンの抗肥満作用とその分子メカニズムに関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>肥満とは、エネルギーの過度な摂取により、過剰なエネルギーが中性脂肪として体内に蓄積した状態のことである。肥満は、糖尿病、高脂血症、高血圧、動脈硬化などの生活習慣病のリスクを上昇させることが知られており、とくに内臓脂肪の蓄積は、生活習慣症を引き起こす主要な危険因子と認識されている。内臓脂肪の蓄積は血中遊離脂肪酸の増加を招き、高脂血症やインスリン抵抗性を惹起する。さらに、内臓脂肪細胞から分泌される様々な生理活性物質、すなわち、アディポサイトカインの分泌バランスが崩壊し、メタボリックシンドロームが引き起こされることがわかっている。カロテノイドは自然界に幅広く分布する脂溶性色素であり、これまでに様々な生理機能が報告されている。とくに海藻には、陸上生物にはない特徴的なカロテノイドが含まれており、その生理機能が注目されている。しかしながら、食用緑藻類であるミルやナガミル、クビレズタなどに特徴的に含まれているシフォナキサンチンについては、ほとんど知見が無かった。これまでの研究により、血管新生抑制作用やがん細胞に対するアポトーシス誘導作用等の強い生理活性が新たに見出されてきている。本論文は、これらの緑藻の有効活用につなげるためのさらなる基盤の構築を目的として、シフォナキサンチンによる抗肥満作用とその分子メカニズムに関する研究を行ったものであり、以下のように要約される。</p>			
<p>1. シフォナキサンチンの抗肥満作用について、培養細胞とモデル動物を用いた評価を行った。まず、マウス3T3-L1前駆脂肪細胞の脂肪細胞への分化に及ぼすシフォナキサンチンの影響を評価し、シフォナキサンチンは細胞内脂肪蓄積量の有意な低下を引き起こすことを見出した。このとき、脂肪細胞分化マーカー遺伝子の発現とAktリン酸化レベルが有意に抑制され、シフォナキサンチンはインスリン経路中のAktリン酸化を抑制することによって、脂肪細胞分化に関連する遺伝子発現の上昇を抑制し、脂肪細胞への分化を抑制することが示された。さらに肥満モデルであるKK-Ayマウスを用いた評価によって、一日当たりシフォナキサンチンとして1.3 mg/匹となるように濃縮物を6週間経口投与することで、腸間膜脂肪重量および総白色脂肪重量が有意に減少することを見出した。このとき、腸間膜脂肪組織では、脂質合成関連遺伝子の発現が有意に低値を示し、脂肪酸酸化関連遺伝子の発現が有意に高値を示した。これらの結果から、シフォナキサンチンの経口摂取は、脂肪蓄積抑制作用を示すことが明らかとなった。</p>			
<p>2. 食品機能性やその作用メカニズムを理解する上で、消化吸収と体内動態を解明することは必須である。そこで、ICRマウスを用いて、シフォナキサンチンの吸収、代謝および体内蓄積を評価した。純度95%のシフォナキサンチンを39.5 μg/g含有する食餌を与えて16日間飼育した後、各臓器や血漿中のシフォナキサンチンとその代謝物について、LC-MSを用いて解析した。このとき、シフォナキサンチン投与による体重、摂食量、組織重量の変化は認められなかった。一方、シフォナキサンチン投与によって、膀胱以外の組織からシフォナキサンチンが検出され、とくに腸間膜脂肪組織で顕著な蓄積を示すことが明らかとなった。さらに、シフォナキサンチン代謝物由来と推定されるピークが各臓器から検出された。それらの解析を行ったところ、水酸基がケトン基へと酸化された3-オキソ-シフォナキサンチン、3'-オキソ-シフォナキサンチ</p>			

ン、3,3'-ジオキソ-シフオナキサンチンが代謝物として生じることが示唆された。胃、小腸、大腸では、代謝物よりシフオナキサンチンの割合が高く、肝臓、脂肪組織、血清中では代謝物の割合が高いことが明らかとなった。これらの結果から、体内に取り込まれたシフオナキサンチンは酸化的な代謝を受け、まず、3'-オキソ-シフオナキサンチンあるいは3-オキソ-シフオナキサンチンに変換され、さらに、酸化されて3,3'-ジオキソ-シフオナキサンチンへと代謝されることが示唆された。

3. シフオナキサンチンを単離して食品に用いることは、技術的にも作業コストの面からも困難と予想されるため、海藻のまま利用することを想定し、高脂肪食を摂取させた肥満モデルマウスを用いて、ナガミル乾燥粉末の摂取による影響を調べた。脂肪エネルギー比60%の高脂肪食に、ナガミル凍結乾燥粉末1%もしくは5%添加したものをそれぞれ12週間自由摂食させた。5%ナガミル粉末添加食により、体重と腎周囲脂肪重量が有意に低下し、腸間膜脂肪重量と総白色脂肪重量が減少する傾向が認められた。また、GOTとGPT活性も有意に減少した。このとき、腸間膜脂肪組織における脂質合成関連遺伝子の発現量も有意に低下した。一方、腎周囲脂肪と精巣上体脂肪において、これらの遺伝子発現の変化は認められなかった。腸間膜脂肪のみにシフオナキサンチンの蓄積が確認されたことから、腸間膜脂肪における脂質代謝の調節は、シフオナキサンチンの作用であることが示唆された。また、糞中のトリアシルグリセロールと遊離脂肪酸の含有量は、5%ナガミル粉末添加食により、有意に増加したことから、ナガミル中に含まれている食物繊維が脂質の吸収を阻害し、腎周囲脂肪重量を低下させたことが示唆された。

以上より、シフオナキサンチンおよびシフオナキサンチンを高含有する未活用の食用緑藻は、肥満の予防と改善に有用であることが初めて示された。今後、ヒトに対する詳細な検討が進められれば、新たな機能性食品素材としての有効活用が期待される。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(論文審査の結果の要旨)

本研究は、未活用である緑藻に特徴的に含まれるシフォナキサンチンに着目し、その新規機能性として抗肥満作用を初めて見出した。さらに、遺伝子発現レベルでの作用メカニズムや体内動態についても解析した。また、食品としての応用につなげるために、シフォナキサンチンを含む緑藻の乾燥粉末の摂取による抗肥満効果についても明らかとした。成果として評価できる点は以下の通りである。

1. 培養細胞を用いた検討から、シフォナキサンチンは強力な脂肪細胞分化抑制作用を有することを明らかにした。その作用機序として、Aktリン酸化を抑制することによって、脂肪細胞分化に関連する遺伝子発現の上昇を抑制することを見出した。

2. シフォナキサンチンの経口摂取により、腸間膜脂肪重量と総白色脂肪重量は減少するが、体重や他の臓器重量および血漿や肝臓中脂質濃度は変化しないことや、腸間膜脂肪組織中の脂質合成関連遺伝子の発現が有意に低値を示し、脂肪酸酸化関連遺伝子の発現が有意に高値を示すことを初めて明らかにした。

3. 経口摂取されたシフォナキサンチンは、膀胱以外の組織に蓄積し、とくに腸間膜脂肪組織で顕著であることを見出した。さらに、シフォナキサンチン代謝物として、水酸基がケトン基へと酸化された3-オキソ-シフォナキサンチン、3'-オキソ-シフォナキサンチン、3,3'-ジオキソ-シフォナキサンチンが生じることを示唆した。

4. シフォナキサンチンを多く含む緑藻ナガミルの粉末を摂取することによっても抗肥満効果が示されることを明らかにし、その作用機序には脂質吸収抑制が一部関わるものの、シフォナキサンチンによる腸間膜脂肪の蓄積抑制作用も関わる可能性を見出した。

以上のように、本論文の成果は、食品機能性素材として未活用緑藻の新たな用途開発へと道を開くものであり、海洋生物生産利用学、水産化学、食品機能学、脂質栄養学に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成27年2月6日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

また、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降（学位授与日から3ヶ月以内）